

# Inzulinová rezistence a její ovlivnění v klinické praxi

## Insulin resistance and its targeting in clinical practice

Jan Škrha jr

III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

✉ MUDr. Jan Škrha jr, Ph.D. | jan.skrha2@lf1.cuni.cz | www.vfn.cz

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 30. 4. 2021

Přijato po recenzii | Prijaté po recenzii | Accepted 24. 5. 2021

### Abstrakt

Kardiovaskulární komplikace představují hlavní příčinu úmrtí pacientů s diabetem 2. typu. I při účinné léčbě tradičních kardiovaskulárních (KV) rizikových faktorů zůstává část KV-rizika nevysvětlena. Inzulinové rezistence (IR) pravděpodobně přispívá k vysvětlení zbývajícího KV-rizika. Tato práce ukazuje úlohu IR v rozvoji aterosklerotických KV-komplikací a představuje možnosti jejího ovlivnění. Kromě nefarmakologických možností je důležitá komplexní farmakologická intervence hlavních rizikových faktorů společně se zařazením pioglitazonu, tedy antidiabetika s nejméně výrazným účinkem ve snižování inzulinové rezistence

**Klíčová slova:** diabetes mellitus 2. typu – inzulinová rezistence – kardiovaskulární komplikace – pioglitazon – farmakologická intervence

### Abstract

Cardiovascular complications represent the major cause of mortality in patients with Type 2 diabetes. Despite effective treatment of established cardiovascular (CV) risk factors, there remains some unexplained CV risk. Considerable evidence suggests that insulin resistance contributes to this unexplained CV risk. This review summarizes the roles of insulin resistance in the development of atherosclerotic CV disease and the impact of various treatment options. Apart from non-pharmacologic approaches there is the need of complex pharmacologic intervention of main risk factors together with addition of pioglitazone, the most effective antidiabetic drug in reduction of insulin resistance.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus – insulin resistance – cardiovascular complication – pioglitazone – pharmacological intervention

### Úvod

Rozvoj aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění (KVO) je výrazně ovlivněn přítomností inzulinové rezistence [1]. Za tímto efektem stojí 3 základní mechanismy: základní molekulární etiologie inzulinové rezistence, dále kompenzační hyperinzulinemie rozvíjející se jako následek inzulinové rezistence a v neposlední řadě také souvislost mezi inzulinovou rezistencí a souborem kardiometabolických abnormalit v rámci tzv. syndromu inzulinové rezistence (IRS).

### Molekulární etiologie inzulinové rezistence

Účinek inzulinu v periferní tkáni je zajištěn jeho vazbou na membránový receptor, fosforylací tyrozinu na IRS1 a IRS2, následnou aktivací fosfatidylinositol 3-kinázy (PI3K) vedoucí k transportu glukózy do buněk. Inzulin však hraje významnou roli i v aktivaci oxidu dusnatého, významné vazodilatační

a antiaterogenní molekuly. Porušená inzulinová signalizace pak negativně ovlivňuje nejen glukózový metabolismus, ale přispívá i k arteriální hypertenzi a aterogenezi. Inzulin je obzvláště ve vyšší dávce potentní růstový faktor, neboť aktivací MAP-kinázové dráhy akceleruje růst a diferenciaci hladkých svalových buněk, aktivuje prozánětlivé cytokiny a dále prohlubuje inzulinovou rezistenci.

### Hyperinzulinemie a ateroskleróza

Inzulin ve vyšších koncentracích urychluje aterosklerózu několika mechanismy: stimuluje lipogenezi vedoucí k vyšší syntéze/sekreci VLDL, ovlivňuje růst a proliferaci hladkých svalových buněk v cévách, aktivuje geny účastnící se zánětlivé odpovědi a stimuluje syntézu kolagenu. V neposlední řadě způsobuje hyperinzulinemie retenci sodíku, arteriální hypertenzi, resp. nárůst tělesné hmotnosti.

## Syndrom inzulinové rezistence

Syndrom inzulinové rezistence (IRS, někdy též nazývaný metabolický syndrom) představuje soubor kardiovaskulárních, resp. metabolických abnormalit, z nichž je každá nezávisle na druhé rizikovým faktorem aterosklerotického KVO (tab). IRS zahrnuje arteriální hypertenzi, která je hlavním rizikovým faktorem aterosklerotického KVO. Další významnou a častou součástí bývá diabetická dyslipidemie charakterizovaná sníženou hladinou HDL-cholesterolu, zvýšenými hodnotami triacylglyceroly a přítomností malých denzních LDL-částic. Přítomna bývá i porucha krevní srážlivosti se zvýšenou koncentrací PAI1 a fibrinogenu. Zásadní součástí IRS bývá obezita, obzvláště abdominálního typu, která přispívá zvýšenými koncentracemi volných mastných kyselin (Free Fatty Acid – FFA) k efektu lipotoxicity. Lipotoxicita vede k dalšímu ukládání tukových depozit do tkání a cévních stěn, aktivuje prozánětlivé dráhy a dále indukuje inzulinovou rezistenci. Nealkoholická steatóza jater (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease – NAFLD) je přítomna u 50–60 % osob s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) a je dalším významným KV-rizikovým faktorem. Zatím však není jasno, zda NAFLD přispívá k rozvoji inzulinové rezistence, nebo je jejím následkem. S inzulinovou rezistencí souvisejí i intramyokardiální, perikardiální a epikardiální depozita tuku. Chronický zánět, charakterizovaný například zvýšenou koncentrací hsCRP je další součástí IRS a představuje nezávislý rizikový faktor KV-příhod. Významnou souvislost mezi počtem KV-rizikových faktorů a mírou inzulinové rezistence prokázala studie RISC (Relationship Between Insulin Sensitivity and Cardiovascular Disease) [2].

## Kvantitativní měření inzulinové rezistence

Inzulinová rezistence se vyjadřuje zpravidla inzulinovou senzitivitou, k jejímuž stanovení se nejčastěji využívá euglykemický inzulinový clamp. Mnohé studie prokázaly, že inzulinová citlivost je oproti zdravým kontrolám podobně snížena u štíhlých osob s DM2T, obézních bez DM2T, osob bez DM2T s arteriální hypertenzí, osob bez DM2T s hypertriacylglycerolemii i osob bez DM2T s ischemickou chorobou srdeční.

### Tab | Syndrom inzulinové rezistence.

Upraveno podle [11]

obezita (hlavně viscerální)
porucha glukózového metabolismu (prediabetes, DM2T)
arteriální hypertenze
dyslipidemie (vysoké TAG, nízký HDL-cholesterol, malé denzní LDL-částice)
endotelová dysfunkce
protrombogenní stav
NAFLD/NASH (nealkoholická steatohepatitida)
lipotoxicita
chronický zánět
aterosklerotické KVO
hyperinzulinemie
inzulinová rezistence

NAFLD – Non-Alcoholic Fatty Liver Disease/nealkoholická steatóza jater  
NASH – non-alcoholic steatohepatitis/nealkoholická steatohepatitida

Snížená inzulinová senzitivita pak postihuje obzvláště ne-oxidativní dráhu glukózového metabolismu (syntézu glykogenu). Právě díky clampovým studiím se podařilo prokázat, že osoby bez diabetu, avšak se syndromem inzulinové rezistence, mají stejně vysoké riziko KV-příhody jako osoby s diabetem [3], a tudíž by měly být léčeny specifickou terapií zvyšující inzulinovou senzitivitu.

## Inzulinová rezistence a aterosklerotické KVO: nevysvětlitelné KV-riziko

Část KV-rizika osob s DM2T není vysvětlitelná klasickými rizikovými faktory. Metaanalýza 6 velkých prospektivních kardiovaskulárně zaměřených epidemiologických studií [4] ukázala, že i s využitím Framingham Cardiovascular Risk Engine lze predikovat jen zhruba 69 % KV-příhod. Podobně ve studii ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities Study), která posuzovala vztah karotické IMT a známých rizikových KV-faktorů, jen asi 70 % nárůstu IMT šlo přiřadit klasickým rizikovým KV-faktorům [12]. Antihypertenzivní medikace, statiny i protidiabetické léky významně snižují incidenci KV-komplikací, přesto však zůstává reziduální riziko, které pokrýt nedokážou. Dokládají to i data Národního švédského registru [5], která ukazují, že mezi lety 1998 a 2014 u osob s DM2T významně poklesla KV-mortalita, přesto však zůstala výrazně vyšší než u osob bez diabetu. A je pravděpodobné, že právě nedostatečné ovlivnění inzulinové rezistence se alespoň částečně podílelo na tomto výsledku.

## Inzulinová rezistence a možné terapeutické intervence

### Životní styl

Sedavý způsob života a obezita zvyšují KV-mortalitu. Většina intervenčních studií zaměřených na vliv fyzické aktivity a diet sice prokázala krátkodobé pozitivní výsledky, ale v dlouhodobém horizontu se většinou nepodařilo nižší tělesnou hmotnost a pravidelnou fyzickou aktivitu udržet [6,7]. Slibnější efekt pravděpodobně má středomořská dieta, která zlepšuje složky IRS, a zároveň je udržitelná [8].

### Farmakoterapie zlepšující inzulinovou senzitivitu: thiazolidindiony

Jediná antidiabetika reálně snižující inzulinovou rezistenci představují thiazolidindiony, naopak ostatní antidiabetika mají ve snižování inzulinové rezistence jen slabý (metformin, glipitiny) nebo velmi mírný (glifloziny, GLP1 RA) efekt. Jediným aktuálně dostupným thiazolidindionem je pioglitazon. Dvě velké prospektivní studie prokázaly pokles KV-příhod a regresi aterosklerotických plátů při terapii pioglitazonem. Ve studii PROactive [9] byl jako sekundární cíl soubor hlavních kardiovaskulárních příhod (3bodový MACE: KV-mortalita, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda) významně snížen o 16 % (HR 0,84;  $p < 0,03$ ), ačkoliv primární cíl (3bodový MACE, revaskularizace koronárního řečiště a tepen dolních končetin) nedosáhl statistické významnosti (HR 0,9;  $p < 0,1$ ). Řada dal-

ších studií pak prokázala, že pioglitazon snižuje množství KV-příhod v souvislosti se zlepšením inzulínové senzitivity. Je popsáno několik mechanismů účinku pioglitazonu na pokles KV-komplikací. Jedná se jednak o ovlivnění samotného molekulárního mechanismu inzulínové rezistence stimulací dráhy IRS1 a inhibicí MAP kinázové dráhy, potlačení prozánětlivých a prooxidačních dějů, zlepšení diabetické dyslipidemie, snížení koncentrace FFA v plazmě a jejich mobilizaci z tkání, zlepšení endotelové dysfunkce a zvýšení produkce oxidu dusnatého a adiponektinu, resp. i stimulaci PPAR $\gamma$ -receptoru s následným zlepšením mitochondriální energetiky.

Pioglitazon je indikován u pacientů s diabetem 2. typu s vyjádřenou inzulínovou rezistencí, a je možné ho nyní kombinovat s jakýmkoliv dalším antidiabetikem jak v počátečních, tak pozdějších fázích trvání diabetu. Léčba pioglitazonem byla preskripčně dlouho omezena – mohl ji indikovat pouze diabetolog. Od května tohoto roku (2021) ji však mohou indikovat internisté a praktičtí lékaři v případě, že není pioglitazon kombinován s inzulínem.

Využití pioglitazonu je částečně omezeno obavami ze srdečního selhání, které bylo ve studii PROactive častěji pozorováno, na druhou stranu však u pacientů se známkami srdečního selhání nebyla v této studii vyšší KV-mortalita. V minulosti se rovněž spekulovalo o možném vlivu pioglitazonu na rozvoj karcinomu močového měchýře, avšak ani 10leté sledování skoro 200 000 pacientů tuto souvislost nepotvrdilo [10].

## Zkušenosti z reálné praxe

Efekt intenzivní léčby rizikových faktorů se zaměřením na inzulínovou rezistenci u pacientů s diabetem 2. typu se zabývá studie VICTORY, do níž bylo zařazeno 782 pacientů ze 47 převážně diabetologických ambulancí. Její ukončení a definitivní zhodnocení je plánováno na konec roku 2021, přesto již nyní jsou dostupné předběžné výsledky.

Zařazování byli pacienti s nedostatečně kompenzovaným diabetem 2. typu ( $HbA_{1c} > 53$  mmol/l) a vyjádřenou inzulínovou rezistencí, tedy s přítomnou dyslipidemií – LDL-cholesterolem  $> 1,8$  mmol/l a triacylglyceroly  $> 1,7$  mmol/l, popř. HDL-cholesterolem  $< 1$  mmol/l (muži) nebo  $< 1,3$  mmol/l (ženy), a obezitou – BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, obvod pasu  $> 94$  cm (muži) nebo  $> 80$  cm (ženy). Vyloučení byli pacienti se známým srdečním selháním a hepatopatií (ALT  $> 2,5$ násobek normy). Při nedosahování cílových hodnot  $HbA_{1c}$  byl do medikace přidán pioglitazon v počáteční dávce 15 mg, v případě dyslipidemie statin ve vyšší dávce, resp. antihypertenzivum při dekorigované arteriální hypertenzi.

Zhruba jedna třetina zařazených pacientů nyní dosáhla půlročního sledování. Za tuto dobu došlo vlivem komplexní intenzivnější terapie k mírnému poklesu tělesné hmotnosti – 101 vs 99 kg,  $p < 0,01$ , snížení obvodu pasu – 108 vs 105 cm,  $p < 0,001$ , významnému zlepšení kompenzace diabetu ( $HbA_{1c}$ : 62 vs 54 mmol/mol,  $p < 0,001$ ; glykemie nalačno: 8,5 vs 6,8 mmol/l,  $p < 0,001$ ) a dyslipidemie (triacylglyceroly: 2,2 vs 1,7 mmol/l,  $p < 0,001$ ; LDL-cholesterol: 2,9 vs 2,2 mmol/l,  $p < 0,001$ ) i poklesu systolického krev-

ního tlaku (140 vs 135 mm Hg,  $p < 0,001$ ). Studie tak naznačuje výhodný efekt komplexní intenzivní léčby rizikových faktorů uplatňujících se v rozvoji inzulínové rezistence.

## Závěr

Inzulínová rezistence je významným faktorem v rozvoji kardiovaskulárního onemocnění obzvláště u osob s diabetem 2. typu. Optimální terapie u pacientů s vyjádřenou inzulínovou rezistencí by proto měla být komplexní, a tedy zahrnovat nejen nefarmakologické postupy, ale také farmakologickou intervenci základních rizikových faktorů – dyslipidemie, arteriální hypertenze, obezity a diabetu. V léčbě hyperglykemie je vhodné kombinovat antidiabetika s prokázaným kardiovaskulárním benefitem s účinnou terapií inzulínové rezistence pioglitazonem.

Podpořeno MZ ČR – RVO VFN 64165

## Literatura

1. Gast KB, Tjeerdema N, Stijnen T et al. Insulin resistance and risk of incident cardiovascular events in adults without diabetes: meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7(12): e52036. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1371/journal.pone.0052036>.
2. Ferrannini E, Balkau B, Coppock SW et al. Insulin resistance, insulin response, and obesity as indicators of metabolic risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(8): 2885–2892. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1210/jc.2007-0334>.
3. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339(4): 229–234. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1056/NEJM199807233390404>.
4. D'Agostino RB, sr, Grundy S, Sullivan LM et al. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *Jama* 2001; 286(2): 180–187. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1001/jama.286.2.180>.
5. Rawshani A, Rawshani A, Franzen S et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 376(15): 1407–1418. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1056/NEJMoa1608664>.
6. Dansinger ML, Tatsioni A, Wong JB et al. Meta-analysis: the effect of dietary counseling for weight loss. *Ann Intern Med* 2007; 147(1): 41–50. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.7326/0003-4819-147-1-200707030-00007>.
7. Anderson JW, Konz EC, Frederich RC et al. Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies. *Am J Clin Nutr* 2001; 74(5): 579–584. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1093/ajcn/74.5.579>.
8. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K et al. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(11): 1299–1313. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.073>.
9. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9493): 1279–1289. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1016/S0140-6736(05)67528-9>.
10. Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP et al. Pioglitazone Use and Risk of Bladder Cancer and Other Common Cancers in Persons With Diabetes. *JAMA* 2015; 314(3): 265–277. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1001/jama.2015.7996>.
11. Di Pino A, DeFronzo RA. Insulin Resistance and Atherosclerosis: Implications for Insulin-Sensitizing Agents. *Endocrine Reviews* 2019; 40(6): 1447–1467. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1210/er.2018-00141>.
12. Golden SH, Folsom AR, Coresh J et al. Risk factor groupings related to insulin resistance and their synergistic effects on subclinical atherosclerosis: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes* 2002; 51(10): 3069–3076. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.2337/diabetes.51.10.3069>.